

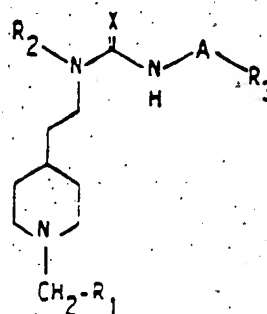


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | |
|---|--|--|
| (51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 211/26, 405/12 A61K 31/445 | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 92/14710 (43) Date de publication internationale: 3 septembre 1992 (03.09.92) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00131 (22) Date de dépôt international: 12 février 1992 (12.02.92) (30) Données relatives à la priorité: 91/01740 14 février 1991 (14.02.91) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): VIDALUC, Jean-Louis [FR/FR]; Jean-Petit, F-81100 Castres (FR). BIGG, Denis [IE/FR]; 122, avenue de Lavaur, F-81100 Castres (FR). (74) Mandataire: AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR). | (81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US. Publiée Avec rapport de recherche internationale. | |

(54) Title: NOVEL UREAS AND THIOUREAS, PREPARATION THEREOF AND APPLICATION IN THERAPY

(54) Titre: NOUVELLES UREES ET THIOUREES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract

Novel ureas and thioureas corresponding to general formula (I), and therapeutically acceptable salts of these molecules. The invention also concerns the application in therapy of the compounds of general formula (I) and processes for the preparation thereof.

(57) Abrégé

Nouvelles urées et thiourées correspondant à la formule générale (I), ainsi que les sels thérapeutiquement acceptables de ces molécules. L'invention concerne également l'application des composés de formule générale (I) en thérapeutique et les procédés de préparation.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

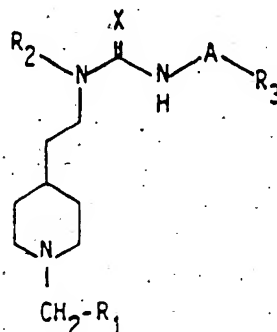
| | | | | | |
|----|---------------------------|----|--|----|-----------------------|
| AT | Autriche | FI | Finlande | ML | Mali |
| AU | Australie | FR | France | MN | Mongolie |
| BB | Barbade | GA | Gabon | MR | Mauritanie |
| BE | Belgique | GB | Royaume-Uni | MW | Malawi |
| BF | Burkina Faso | GN | Guinée | NL | Pays-Bas |
| BG | Bulgarie | GR | Grèce | NO | Norvège |
| BJ | Bénin | HU | Hongrie | PL | Pologne |
| BR | B Brésil | IE | Irlande | RO | Roumanie |
| CA | Canada | IT | Italie | RU | Fédération de Russie |
| CF | République Centrafricaine | JP | Japon | SD | Soudan |
| CG | Congo | KP | République populaire démocratique de Corée | SE | Suède |
| CH | Suisse | KR | République de Corée | SN | Sénégal |
| CI | Côte d'Ivoire | LI | Liechtenstein | SU | Union soviétique |
| CM | Caméroun | LK | Sri Lanka | TD | Tchad |
| CS | Tchécoslovaquie | LU | Luxembourg | TC | Togo |
| DE | Allemagne | MC | Monaco | US | Etats-Unis d'Amérique |
| DK | Danemark | MG | Madagascar | | |
| ES | Espagne | | | | |

- 1 -

Nouvelles urées et thiourées, leur préparation et leur
application en thérapeutique.

La présente invention, réalisée au Centre de Recherche Pierre Fabre, a pour objet de nouvelles urées et thiourées, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale 1 :

1

dans laquelle :

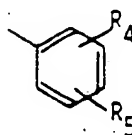
R_1 représente un groupe cycloalkyle en C_5-C_7 , un groupe phényle ou un radical phényle substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alkoxy en C_1-C_4 , ou un atome d'halogène ;

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;

A représente un radical méthylène, un radical carbonyle, ou un radical sulfonyle ;

R_3 représente :
- un groupe aryle de formule :

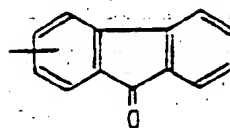


- 2 -

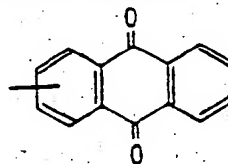
où R_4 et R_5 , indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alkoxy en C_1-C_4 , un groupe acyle en C_1-C_4 , un groupe benzoyle, un groupe alkylsulfonyle en C_1-C_4 , ou un groupe trifluorométhyle ;

ou
 R_4 et R_5 pris ensemble représentent un groupement méthylènedioxy ;

- un groupe oxofluorényle de formule :

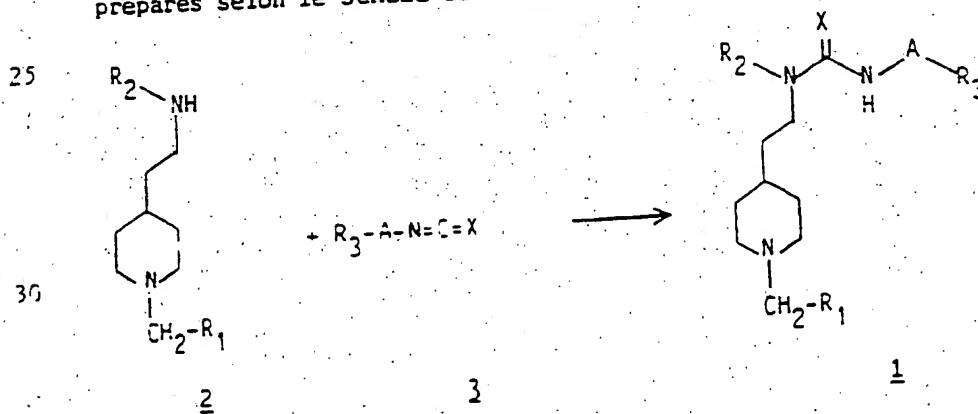


- un groupe dioxoanthracényle de formule :



L'invention couvre également les sels des composés de formule générale 1 avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule générale 1 de l'invention peuvent être préparés selon le schéma de réaction suivant :



où R_1 , R_2 , R_3 , A et X sont définis comme ci-dessus.

- 3 -

Les amines de départ 2 et les hétérocumulènes de formule 3 peuvent être obtenus selon des méthodes connues. La réaction des composés 2 avec les composés 3 peut être effectuée à la température ambiante ou accélérée par simple chauffage. La réaction s'effectue, de préférence, en solution. Le solvant employé peut être, à titre d'exemple, un solvant chloré tel que le dichlorométhane ou le dichloroéthane, un solvant cétonique tel que l'acétone, ou un éther tel que la tétrahydrofurane. Lorsque le composé de formule 3 est peu réactif, un solvant alcoolique peut également être employé.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

Les analyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés obtenus selon l'invention.

Exemple 1

Benzoyl-1 méthyl-3 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée :
composé n° 1 : $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = Me$, $X = S$, $A = CO$, $R_3 = C_6H_5$.

On ajoute 0,5 ml d'isothiocyanate de benzoyle à une solution de 0,8 g de (méthylamino-2 éthyl)-4 benzyl-1 pipéridine dans 10 ml de dichlorométhane. On agite à la température ambiante pendant une heure. On évapore à sec et on reprend le produit dans de l'acétate d'éthyle. On extrait avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N. La phase aqueuse est alcalinisée et extraite par le chloroforme. Après lavage à la saumure et séchage sur sulfate de sodium, le solvant est évaporé pour fournir le composé 1 sous forme d'huile jaune pâle. On traite l'huile avec une solution alcoolique d'acide fumarique et l'on obtient le fumarate du composé 1 sous forme de cristaux blancs (0,45 g).
PF° : 163-5°C.

- 4 -

Exemple 2

Benzyl-1-[(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée :
composé n°2 ; $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = H$, $X = S$, $A = CH_2$, $R_3 = C_6H_5$.

5 Une solution de 2,2 g de (amino-2 éthyle)-4 benzyl-1 pipéridine et
1,4 ml d'isothiocyanate de benzyle dans 20 ml d'éthanol absolu est
chauffée à reflux pendant une heure. Le solvant est évaporé et
l'huile orangée obtenue purifiée sur colonne de silice éluée par un
mélange chloroforme/méthanol (95/5). L'huile obtenue est traitée
10 par une solution alcoolique d'acide chlorhydrique et le
chlorhydrate du composé 2 est précipité par l'addition d'éther
éthylique. On obtient 3,4 g de cristaux blancs.
PF° : 198-200°C.

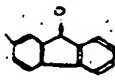
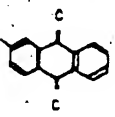
Exemple 3

15 Tosyl-1-[(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 urée :
composé n°3 ; $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = H$, $X = O$, $A = SO_2$, $R_3 = 4-Me.C_6H_4$

20 On ajoute 0,73 ml d'isocyanate de (méthyl-4 phényl) sulfonyle à une
solution de 1 g de (amino-2 éthyl)-4 benzyl-1 pipéridine dans 10 ml
de dichlorométhane avec refroidissement (bain de glace). Après une
heure, on laisse le mélange réactionnel revenir à la température
ambiante. On filtre le solide blanc que l'on lave au
25 dichlorométhane. Après séchage sous vide à 50°C on obtient 1,4 g du
composé 3 sous forme de cristaux blancs.
PF° : 155-6°C.

30 Le tableau 1 ci-après resume les principaux produits synthétisés
qui illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

- 5 -
Tableau 1

| Comp n° | R ₁ | R ₂ | X | A | R ₃ | Sel | PF(°C) |
|------------|-------------------------------|----------------|---|-----------------|--|------------|---------|
| 1 | C ₆ H ₅ | Me | S | CO | C ₆ H ₅ | fumarate | 163-5 |
| 2 | C ₆ H ₅ | H | S | CH ₂ | C ₆ H ₅ | HCl | 198-200 |
| 3 | C ₆ H ₅ | H | O | SO ₂ | 4-Me.C ₆ H ₄ | base libre | 155-6 |
| 4 | C ₆ H ₅ | H | S | CO | C ₆ H ₅ | HCl | 182-4 |
| 5 | C ₆ H ₅ | H | S | CO | 3-NO ₂ .C ₆ H ₄ | HCl | 162-4 |
| 6 | C ₆ H ₅ | H | S | CO | 4-MeCO.C ₆ H ₄ | fumarate | 202-4 |
| 7 | C ₆ H ₅ | H | S | CO | 2-NO ₂ .C ₆ H ₄ | HCl | 166-8 |
| 8 | C ₆ H ₅ | H | S | CO | 4-C ₆ H ₅ CO.C ₆ H ₄ | HCl | 206-8 |
| 9 | C ₆ H ₅ | H | S | CO |  | HCl | 247-50 |
| 10 | C ₆ H ₅ | H | S | CO | 4-CF ₃ .C ₆ H ₄ | fumarate | 204-5 |
| 11 | C ₆ H ₅ | H | S | CO | 4-MeSO ₂ .C ₆ H ₄ | fumarate | 193-5 |
| 12 | C ₆ H ₅ | H | S | CO | 3,4-(OCH ₂ O).C ₆ H ₃ | HCl | 176-8 |
| 13 | C ₆ H ₅ | H | S | CO |  | HCl | 238-40 |
| 14 | C ₆ H ₅ | Et | S | CO | C ₆ H ₅ | HCl | 143-5 |
| 15 | C ₆ H ₅ | Et | S | CH ₂ | C ₆ H ₅ | HCl | 135-40 |
| 16 | C ₆ H ₅ | H | S | CO | 4-MeO.C ₆ H ₄ | HCl | 215-20 |

.../...

- 6 -

Tableau 1 (suite)

| Comp n° | R ₁ | R ₂ | X | A | R ₃ | Sel | PF (°C) |
|------------|--------------------------------|----------------|---|-----------------|------------------------------------|------------|---------|
| 17 | C ₆ H ₅ | H | S | CO | 4-Cl.C ₆ H ₄ | HCl | 195-200 |
| 18 | C ₆ H ₅ | H | O | CH ₂ | C ₆ H ₅ | fumarate | 135-7 |
| 19 | C ₆ H ₉ | H | O | CO | C ₆ H ₅ | HCl | 220-3 |
| 20 | C ₆ H ₁₁ | H | S | CO | C ₆ H ₅ | base libre | 144-6 |

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt en tant qu'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

A cet effet, les composés ont été étudiés selon la méthode décrite par G.L. Ellman et al.. Biochem. Pharmacol. 7. 88-95 (1961).

Les résultats obtenus sur certains composés de l'invention sont reportés, à titre d'exemple, dans le tableau 2.

Tableau 2

Inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase

| Composé n° | IC ₅₀ (nM) |
|------------|-----------------------|
| 5 | 1.5 |
| 6 | 7.5 |
| 7 | 40 |
| 8 | 14 |
| 10 | 33 |
| 12 | 18 |
| 15 | 260 |
| Tacrine | 120 |

- 7 -

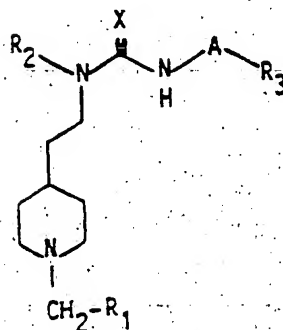
Les composés de l'invention sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ; aussi, ils peuvent être utiles dans le traitement des maladies telles que la myasthénie, les troubles de la mémoire, les démences, telles que les démences séniles ou la maladie d'Alzheimer.

Les préparations pharmaceutiques contenant ces principes actifs peuvent être mises en forme pour l'administration par voie orale, rectale, parentérale ou locale, par exemple sous la forme de capsules, comprimés, granulés, gélules, solutés liquides, sirops ou suspensions buvables, et contenir les excipients appropriés.

Il est également possible d'y associer d'autres principes actifs pharmaceutiquement et thérapeutiquement acceptables.

1) Nouvelles urées et thiourées correspondant à la formule générale

1 :



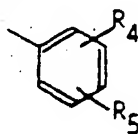
R_1 représente un groupe cycloalkyle en C_5-C_7 , un groupe phényle ou un radical phényle substitué par un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe alkoxy en C_1-C_4 , ou un atome d'halogène :

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_4 ;

x représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre :

A. représente un radical méthylène, un radical carbonyle, ou un radical sulfonyle :

R₃ représente :
- un groupe aryle de formule :



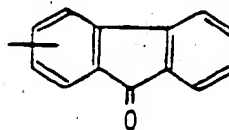
où R_4 et R_5 , indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle en C_1-C_4 , un groupe

alkoxy en C_1-C_4 , un groupe acyle en C_1-C_4 , un groupe benzoyle, un groupe alkylsulfonyl en C_1-C_4 , ou un groupe trifluorométhyle ;

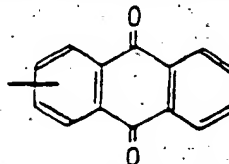
ou

R_4 et R_5 pris ensemble représentent un groupement méthylènedioxy ;

- un groupe oxofluorényle de formule :



- un groupe dioxoanthracényle de formule :



à la condition toutefois que A ne représente pas le radical méthylène lorsque X représente un atome d'oxygène.

ainsi que les sels organiques ou minéraux thérapeutiquement acceptables de ces molécules.

2) Composés de formule générale 1 selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre.

3) Composés de formule générale 1 selon les revendications 1 et 2, caractérisés en ce que A représente un groupe carbonyle.

4) Composés de formule générale 1 selon la revendication 1 caractérisés par le fait qu'ils sont choisis parmi :

- Benzoyl-1 méthyl-3 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée

- Benzyl-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée

- Tosyl-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 urée

- Benzoyl-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée

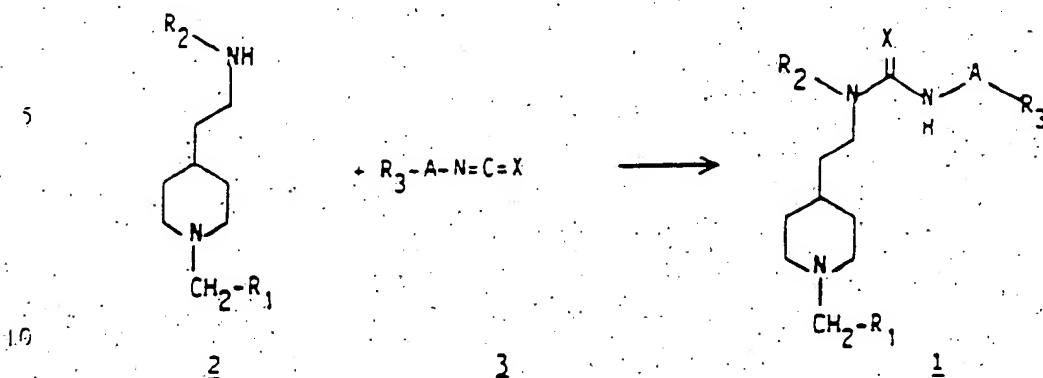
- (Nitro-3 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée

- 10 -

- (Méthoxy-4 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3
thiourée
- (Nitro-2 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée
- (Benzoyl-4 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3
thiourée
- (Oxo-9 fluorenoyl-2)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3
thiourée
- (Trifluorométhyl-4 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4)
éthyl-2]-3 thiourée
- (Méthylsulfonyl-4 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3
thiourée
- (Méthylènedioxy-3,4 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4)
éthyl-2]-3 thiourée
- (Dioxo-9,10 anthracénoyl-2)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4)
éthyl-2]-3 thiourée
- Benzoyl-1 éthyl-3 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée
- Benzyl-1 éthyl-3 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée
- (Méthoxy-4 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3
thiourée
- (Chloro-4 benzoyl)-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3
thiourée
- Benzyl-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 urée
- Benzoyl-1 [(benzyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 urée
- Benzoyl-1 [(cyclohexylméthyl-1 pipéridinyl-4) éthyl-2]-3 thiourée

- 11 -

5) Procédé de préparation de composés selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule générale 2 avec un composé de formule générale 3 :



où R_1 , R_2 , R_3 , A, X, sont définis comme ci-dessus.

6) Procédé de préparation de composés chimiques selon la revendication 5 caractérisé en ce que la réaction des composés de formule générale 2 avec les composés de formule générale 3 s'effectue en solution. Le solvant employé peut être, à titre d'exemple, un solvant chloré tel que le dichlorométhane ou le dichloroéthane, un solvant cétonique tel que l'acétone, ou un éther tel que la tétrahydrofurane.

7) A titre de médicaments nouveaux utiles, par exemple, dans le traitement de la myasthénie, les troubles de la mémoire, les démences, telles que les démences séniles ou la maladie d'Alzheimer, les composés définis selon l'une des revendications 1 à 4.

8) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé de l'une des revendications 1 à 4.

9) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé de l'une des revendications 1 à 4 en association avec tout excipient approprié.

10) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé de l'une des revendications 1 à 4 associé à un autre principe actif.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 92/00131

| | | |
|--|--|---|
| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC | | |
| Int.Cl. ⁵ | C 07 D 211/26 C 07 D 405/12 | A 61 K 31/445 |
| II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched ⁷ | | |
| Classification System ¹ | Classification Symbols | |
| Int.Cl. ⁵ | C 07 D | A 61 K |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸ | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ | | |
| Category ¹⁰ | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ |
| A | US, A, 4071524 (E. H. BANITT) 31 January 1978, see claim 9 | 1 |
| A | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 114, 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 143155n, Orjales Venero A.: "Preparation of new antihistaminic 4-piperidinealkyl urea derivatives", page 757; & ES, A, 2007808 (FAES) 1 July 1989 | 1-4 |
| A | JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 33, no. 7, 1990, Washington, US, H. SUGITOMO ET. AL.: "Novel piperidine derivatives. Synthesis and anti-acetylcholinesterase activity of 1-benzyl-4-[-2-(N-benzoylamino)ethyl]piperidine derivatives", pages 1880-1887, see the whole article | 1-10 |
| A | EP, A, 0229391 (EISAI) 22 July 1987, see pages 49-50 and claim 1 | 1-10 |
| A | EP, A, 0199400 (JANSSEN) 29 October 1986, see intermediary table I | 1-10 |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search | | Date of Mailing of this International Search Report |
| 7 April 1992 (07-04-92) | | 23 April 1992 (23-04-92) |
| International Searching Authority | | Signature of Authorized Officer |
| EUROPEAN PATENT OFFICE | | |

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9200131

SA 57208

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 15/04/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US-A- 4071524 | 31-01-78 | US-A- 4491584 | 01-01-85 |
| | | US-A- 4154941 | 15-05-79 |
| EP-A- 0229391 | 22-07-87 | AU-A- 6690686 | 02-07-87 |
| | | CA-A- 1279317 | 22-01-91 |
| | | JP-A- 62234065 | 14-10-87 |
| | | US-A- 4942169 | 17-07-90 |
| | | US-A- 5039681 | 13-08-91 |
| | | US-A- 4849431 | 18-07-89 |
| EP-A- 0199400 | 29-10-86 | AU-B- 582642 | 06-04-89 |
| | | AU-A- 5613586 | 23-10-86 |
| | | CA-A- 1271474 | 10-07-90 |
| | | JP-A- 62129282 | 11-06-87 |
| | | SU-A- 1524809 | 23-11-89 |
| | | US-A- 4749702 | 07-06-88 |
| | | US-A- 4689330 | 25-08-87 |

EPF FORM P0479

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No PCT/FR 92/00131

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷

Secon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB
 Int.C1.5 C 07 D 211/26 C 07 D 405/12 A 61 K 31/445

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée⁸

Système de classification

Symboles de classification

Int.C1.5

C 07 D

A 61 K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS¹⁰

Catégorie ⁹ Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire,¹² des passages pertinents ¹³ No. des revendications visées ¹⁴

| | | |
|---|---|------|
| A | US,A,4071524 (E. H. BANITT) 31 janvier 1978, voir revendication 9 | 1 |
| A | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 114, 1991, Columbus, Ohio, US; abrégé no. 143155n, Orjales Venero A.: 'Preparation of new antihistaminic 4-piperidinealkyl urea derivatives', page 757; & ES, A, 2007808 (FAES) 1 juillet 1989 | 1-4 |
| A | JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 33, no. 7, 1990, Washington, US, H. SUGITOMO ET. AL.: 'Novel piperidine derivatives. Synthesis and anti-acetylcholinesterase activity of 1-benzyl-4-[-2-(N-benzoylamino)ethyl]piperidine derivatives', pages 1880-1887, voir l'article en entier | 1-10 |
| | --- --/--- | |

⁹ Catégories spéciales de documents cités:¹¹

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cite pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cite pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.
- "A" document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

07-04-1992

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23 APR 1992

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

Mme N. KUIPER

[Signature]

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS¹⁴(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICES SUR LA
DEUXIEME FEUILLE)

| Catégorie * | Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷ | No. des revendications visées ¹⁸ |
|-------------|---|--|
| A | EP,A,0229391 (EISAI) 22 juillet 1987, voir pages 49-50 et revendication 1 ----- | 1-10 |
| A | EP,A,0199400 (JANSSEN) 29 octobre 1986, voir tableau intermédiaire I ----- | 1-10 |

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9200131
SA 57208

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 15/04/92.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| US-A- 4071524 | 31-01-78 | US-A- 4491584 | 01-01-85 |
| | | US-A- 4154941 | 15-05-79 |
| EP-A- 0229391 | 22-07-87 | AU-A- 6690686 | 02-07-87 |
| | | CA-A- 1279317 | 22-01-91 |
| | | JP-A- 62234065 | 14-10-87 |
| | | US-A- 4942169 | 17-07-90 |
| | | US-A- 5039681 | 13-08-91 |
| | | US-A- 4849431 | 18-07-89 |
| EP-A- 0199400 | 29-10-86 | AU-B- 582642 | 06-04-89 |
| | | AU-A- 5613586 | 23-10-86 |
| | | CA-A- 1271474 | 10-07-90 |
| | | JP-A- 62129282 | 11-06-87 |
| | | SU-A- 1524809 | 23-11-89 |
| | | US-A- 4749702 | 07-06-88 |
| | | US-A- 4689330 | 25-08-87 |

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82